

·综述·

多组学在肺结节良恶性鉴别与风险分层中的研究进展

程慧娟^{1,2,3}, 卢峰^{2,3}

(1. 福建中医药大学第一临床医学院, 福建 福州 350122; 2. 福建中医药大学附属第二人民医院呼吸科, 福建 福州 350003; 3. 福建省早期肺癌中西医结合诊疗临床医学研究中心, 福建 福州 350003)

摘要:肺结节良恶性鉴别与风险分层是肺癌筛查及临床管理中的关键问题。传统评估主要依赖影像学判断、动态随访和病理取证,但在小结节、磨玻璃结节及炎性病变等情境下仍存在局限。近年来,影像组学、基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学及微生物组学等技术不断发展,从影像表型、遗传变异、分子表达、功能状态、代谢重塑及宿主-微生物互作等不同层面,为肺结节精准评估提供了多层次生物学证据。相较于单一组学,多组学整合通过跨层级信息融合,可更全面地揭示肺结节的生物学异质性,进一步提高良恶性鉴别与风险分层效能,相关研究显示其AUC可由0.80~0.87提升至0.93。本文系统综述多组学在肺结节良恶性鉴别与风险分层中的研究进展,重点分析其在生物标志物筛选、风险评估及临床决策支持中的应用价值,并对当前标准化不足、外部验证有限及临床转化挑战进行总结,以期对肺结节精准管理研究提供参考。

关键词:肺结节;多组学;良恶性鉴别;风险分层;精准评估

中图分类号:R338

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2026)04-0627-09

DOI:10.11714/jysu.med.YX20260054

Recent Advances in Multi-omics for Benign-malignant Differentiation and Risk Stratification of Pulmonary Nodules

CHENG Huijuan^{1,2,3}, LU Feng^{2,3}

(1. The First Clinical Medical College, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China; 3. Fujian Clinical Research Center for Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Early Lung Cancer Diagnosis and Treatment, Fuzhou 350003, China)

Correspondence to: LU Feng; E-mail: lufenglud@163.com

Abstract: Benign-malignant differentiation and risk stratification of pulmonary nodules are critical issues in lung cancer screening and clinical management. Conventional assessment mainly relies on imaging evaluation, dynamic follow-up, and pathological confirmation, but its diagnostic performance remains limited in clinical scenarios involving small nodules, ground-glass nodules, and inflammatory lesions. In recent years, advances in radiomics, genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and microbiomics have provided multi-level biological evidence for the precise evaluation of pulmonary nodules from the perspectives of imaging phenotype, genetic variation, molecular expression, functional status, metabolic reprogramming, and host-microbe interaction. Compared with single-omics approaches, multi-omics integration, through cross-level information fusion, enables a more comprehensive characterization of the biological heterogeneity of pulmonary nodules and further improves the performance of benign-

收稿日期:2026-04-07

录用日期:2026-06-05

基金项目:福建省科技创新联合资金(2024Y9481);福建省财政厅资助专项(X2024010-财政专项);福建省科技创新平台建设项目(2022Y2009);福建中医药大学重大科技创新“揭榜挂帅”专项(XJB2022002)

作者简介:程慧娟,第一作者,研究方向:呼吸系统疾病的中西医结合临床诊治,E-mail:huijuan0411@163.com;卢峰,通信作者,主任医师,博士生导师,研究方向:呼吸系统疾病的中西医结合临床诊治,E-mail:lufenglud@163.com

malignant differentiation and risk stratification. Relevant studies showed that the area under the curve (AUC) increased from 0.80–0.87 to 0.93. This review systematically summarizes recent advances in multi-omics research for benign–malignant differentiation and risk stratification of pulmonary nodules, with a focus on their value in biomarker discovery, risk assessment, and clinical decision support. Current challenges, including lack of standardization, insufficient external validation, and barriers to clinical translation, are also discussed to provide references for future research on precision management of pulmonary nodules.

Key words: pulmonary nodules; multi-omics; benign and malignant differentiation; risk stratification; precision assessment

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2026, 47(4): 627–635]

根据《Cancer Statistics, 2025》报道^[1],肺癌仍位居全球恶性肿瘤死亡原因首位,早期发现与干预对于改善患者预后至关重要。当前,低剂量计算机断层扫描(low-dose computed tomography, LDCT)已成为国内外指南推荐的肺结节筛查主要手段,在推动肺癌早诊早治方面发挥了重要作用^[2-3]。尽管肺结节在筛查人群中的检出率约为27%,但检出结节中最终证实为恶性的比例低至4.3%~5.0%,提示绝大多数肺结节为良性或惰性病变^[4-5]。这意味着,筛查敏感性提升的同时,也对结节性质判断与后续管理提出了更高要求。因此,如何在避免过度干预的同时提高肺结节良恶性鉴别的准确性并实现风险分层,已成为优化肺癌筛查策略的关键问题^[6]。

多组学整合为肺结节精准评估提供了跨层级分析框架^[7]。相较于单一影像或单一分子指标,其可从遗传变异、转录调控、蛋白表达、代谢状态、微生态变化及影像表型等多个维度综合揭示结节的生物学特征,从而为精准评估与个体化管理提供更充分的依据^[8]。基于此,本文围绕多组学在肺结节良恶性鉴别与风险分层中的研究进展进行综述,重点探讨其在生物标志物筛选、风险评估及临床管理优化中的应用价值。

1 肺结节精准评估与分层管理的挑战

肺结节良恶性鉴别的临床难点,主要源于其显著异质性。不同影像类型对应的生物学行为并不一致。纯磨玻璃结节通常生长缓慢,而实性结节虽总体恶性风险较高,炎性假瘤、结核球等良性病变亦可呈现实性形态,增加了影像判读的复杂性^[9]。

现有评估主要依赖CT形态学特征及PET/CT代谢信息,但二者均存在局限,尤其在小结节、磨玻璃结节及炎性病变的鉴别中仍难满足精准分层需求^[10-11]。换言之,单纯依据影像形态和代谢参数,往往难以充分识别部分病灶潜在的生物学差异。近年研究提示,不必要的侵入性操作并不少见,约20%的手术切除结节及25%的活检结节最终证实为良性,提示当前诊断路径仍存在一定程度的过度干预风险^[12-13]。

目前,临床已形成影像评估、病理取证与动态随访相结合的诊疗路径。这一模式在规范临床处置方面具有重要价值,但其判断依据仍以形态学表现及其随时间的变化为主,对早期演进而影像尚不典型的病灶识别能力仍有限。因此,肺结节管理所面临的关键问题,已不再只是对既有影像表现作出良恶性判断,更在于识别病灶未来的演进风险与干预需求。当前的核心瓶颈在于,现有评估体系尚不能系统反映病灶的多维生物学特征,因而难以支撑精准风险分层与个体化干预。从这一意义上看,肺结节评估需要由以单一影像表型为主的判断方式,逐步转向多维特征整合的分析模式。多组学与数据驱动方法的融合,有望从分子异常、功能状态及影像表型等多个层面提高对结节生物学行为的识别能力,并为优化临床决策提供更系统的分析基础^[14]。

2 多组学在肺结节良恶性鉴别与风险分层中的核心进展

2.1 影像组学:桥接影像表型与生物学行为

影像组学通过高通量提取医学影像中的定量

特征,将传统形态学判断转化为可计算的多维数据分析过程,是肺结节无创精准评估的重要技术路径。基于CT或PET/CT图像提取的形态学、一阶统计学及纹理特征,能够在一定程度上捕捉肉眼难以识别的结节异质性信息,并应用于良恶性鉴别、生长预测及侵袭性评估^[15]。近年来,联合临床特征的影像组学模型在肺结节生长预测中显示出较优效能^[16];而基于低剂量CT的端到端三维深度学习模型亦可直接预测肺癌风险,提示肺结节评估正由经验判断向数据驱动的模式辅助决策转变^[17]。

近年研究表明,肺结节由前驱病变向浸润性病演变的过程中,除瘤体本身特征发生变化外,瘤周区域亦可出现与局部组织重塑和浸润相关的可量化信息^[18]。张榕等^[19]发现,基于瘤灶及瘤周区域构建的多区域模型较单一区域模型具有更高预测效能,且影像组学评分、CT值及结节长度是预测浸润程度的重要特征。Wu等^[20]研究表明,基于CT的影像组学模型可较好预测部分实性结节对应肺腺癌的侵袭性,支持影像特征与病理生物学行为之间存在可量化关联。Hong等^[21]进一步证实,瘤内与瘤周影像组学特征联合临床信息后,可进一步提高对肺腺癌浸润性的预测效能,提示瘤周信息可能包含与浸润进展密切相关的重要生物学信号。此外,PET/CT相关研究显示,部分影像组学特征与SUVmax、COV等代谢参数存在良好相关性,提示影像组学不仅可表征空间纹理异质性,还可在一定程度上映射病灶代谢活性与功能状态^[22]。

现阶段,影像组学的应用瓶颈主要在于影像采集、重建参数及病灶分割差异导致的特征稳定性不足,其中纹理特征对技术条件更为敏感,而一阶特征和形状特征相对稳健,提示流程规范化仍是其走向临床应用的前提^[23]。此外,CT扫描参数及设备差异亦会影响影像特征的可重复性,从而限制模型的泛化能力和真实世界适用性^[24]。未来仍需进一步明确关键影像特征的生物学意义,并推进影像组学与临床、病理及分子信息的多模态整合^[25]。

2.2 基因组学:阐明恶性转化的遗传基础

基因组学从遗传变异层面揭示肺结节发生发展及恶性转化的分子基础,是肺结节多组学研究中最具源头解释力的维度之一。现有研究表明,肺结节由惰性病变向浸润性肺癌演进并非单一事件驱动,而是伴随驱动基因突变、拷贝数变异及表观遗传异常等多层次分子事件的逐步积累^[26]。

在驱动基因层面,恶性或具有进展倾向的肺结节往往更易检出典型致癌通路异常。Liang等^[27]对432例肺结节组织样本进行综合测序后发现,EGFR和TP53突变是早期肺腺癌演进中的重要驱动事件,且EGFR突变频率随病变进展呈升高趋势。随着液体活检技术的发展,基于外周血ctDNA的无创检测为肺结节分子评估提供了新的思路,但其检测效能仍受病变分期限制。Pathak等^[28]对117例肺腺癌患者的研究显示,血浆cfDNA与肿瘤组织驱动基因检测的一致性随分期升高,在I、II、III、IV期分别为0%、19%、45%和75%,提示早期病灶ctDNA丰度较低仍是当前临床应用的主要限制。除点突变外,拷贝数变异及cfDNA片段组学特征也显示出良好的风险分层价值。DECIPHER-NODL研究整合LDCT影像特征与cfDNA片段组学特征后,模型在内部测试集和外部验证集中的AUC分别为0.950和0.966;在保持95%敏感性的前提下,该模型特异性提高至0.60,优于单纯影像模型的0.50及单纯cfDNA模型的0.33^[29]。此外,DNA甲基化异常作为较早发生且相对稳定的表观遗传事件,在肺结节良恶性鉴别中同样表现出较高潜力。PulmoSeek Plus模型整合40个cfDNA甲基化标志物、年龄及5项简易CT影像特征,其双阈值分层策略可将90.4%(179/198)良性结节患者从不必要的有创活检或手术中分流出来^[30]。

总体来看,基因组学已为肺结节的早期识别、良恶性鉴别及多发病灶分型提供了重要分子证据,但其临床应用仍受限于早期病灶ctDNA丰度低、检测成本较高及平台标准不统一等问题^[31]。此外,驱动基因突变谱和甲基化特征在区分惰性结节与侵袭性结节中的判别效能,仍有待大样本前瞻性研究进一步验证。未来需加强基因组学与转录组、蛋白质组及影像组学的协同分析,推动相关成果由标志物发现走向临床风险评估。

2.3 转录组学:解析分子异质性与微环境重塑

转录组学从基因表达与调控网络层面反映肺结节的功能状态及微环境变化,为理解基因组改变如何向生物学行为转化提供了关键线索。近年研究表明,肺结节由癌前病变向浸润性病演变,并非单纯遗传事件累积的结果,而是伴随转录程序动态重塑的连续过程^[32]。即便处于相近阶段,不同病变之间仍存在分子异质性,并与影像学表型及免疫状态变化相关。

在差异表达层面,进展较快的肺结节更常呈现细胞增殖活跃、免疫重塑增强及微环境重编程相关基因表达上调的特征;而相对早期或进展较慢的病变,则更多表现为与局部微环境相互作用及渐进性演变相关的表达特征^[33]。除组织转录组外,循环RNA标志物也为肺结节无创评估提供了新思路。Antunes-Ferreira等^[34]基于血小板RNA特征构建血液检测策略,提示肿瘤教化血小板(tumor-educated platelets, TEPs)相关转录组信号具有肿瘤识别潜力,并可为肺结节早期风险识别提供参考。与此同时,单细胞RNA测序与空间转录组学为揭示肺结节相关病变的细胞异质性及原位微环境重塑提供了更高分辨率的研究工具。单细胞RNA测序研究显示,早期肺结节及肺腺癌前驱病变在演进过程中已出现免疫监视抑制,并伴随先天免疫反应减弱、适应性免疫重塑及免疫逃逸程序激活^[35-36];空间转录组学进一步表明,贴壁型与腺泡型等不同组织学成分在原位即具有差异化分子特征和免疫浸润格局^[37]。

转录组学研究有助于识别表型相近但生物学行为不同的高风险病灶,也为整合病理分型、液体活检等信息并构建更精细的风险分层策略提供了分子依据。其在个体化随访预警和干预时机判断中亦具有潜在应用价值^[38]。然而,其应用仍受早期结节组织样本获取困难、循环RNA稳定性不足以及转录表达动态性强等因素限制^[34,39]。尤其是在肺结节这一早期病变场景中,转录信号易受取材部位、细胞组成及时序阶段影响,增加了结果解释与跨研究比较的复杂性。尚需围绕高特异性标志物筛选、检测流程规范化及结果可重复性开展进一步研究。

2.4 蛋白质组学:表征功能分子特征

蛋白质组学聚焦于功能分子的实际表达及活性特征,可更直接反映肺结节的生物学状态,是解析分子异常向表型效应落实的重要环节。相较于遗传变异和转录表达所提供的分子信息,蛋白质组学更贴近细胞实时功能状态及宿主反应变化,相关循环蛋白标志物有助于区分良性与恶性肺结节,并为风险分层提供更直接的功能性依据^[40-41]。

基于质谱的蛋白质组学技术已在血浆中筛选出多个具有鉴别潜力的候选蛋白。Jia等^[42]对185例肺结节患者的血浆样本进行分析,共定量451种蛋白,构建了由APOA4、CD14、PFN1、APOB、

PLA2G7、IGFBP2组成的六蛋白模型,在训练集与测试集中的AUC分别为0.87和0.91,独立验证队列的敏感度为91.4%~96.2%。在风险分层方面,Zhao等^[43]基于UK Biobank前瞻性队列(52 913例)发现,CXCL17、CEACAM5、WFDC2具有较强预测效能;联合流行病学指标后,该模型对5年及10年非小细胞肺癌风险的预测AUC分别为0.904和0.873,高风险组发病风险为低风险组的16.75倍。此外,蛋白活性异常及细胞外囊泡蛋白组研究也为肺结节良性鉴别与侵袭性评估提供了补充信息。Sajic等^[44]发现,23种丝氨酸水解酶活性谱及59种相关蛋白可区分侵袭性更高的肺腺癌;Ma等^[45]从细胞外囊泡蛋白中筛选出5种候选蛋白(TUBB3、RPS7、RPLP1、KRT2及VTN),构建的模型在区分良性结节与肺鳞癌结节方面显示出较好的判别效能。

蛋白质组学已从功能分子层面为肺结节良恶性鉴别与风险评估提供了有价值的补充证据,并在血浆标志物筛选及无创检测方面展现出一定前景。然而,蛋白表达易受样本处理、检测平台及定量策略影响,不同研究之间的结果可比性仍有限。部分候选标志物虽显示出较好的判别或预测效能,但在肺结节临床场景中的外部验证仍显不足;此外,外泌体蛋白及酶活性相关指标在检测可及性、稳定性及临床适配性方面亦有待进一步明确^[46]。

2.5 代谢组学:反映代谢重编程格局

代谢组学通过系统检测生物体内小分子代谢物的动态变化,从终末表型层面反映细胞功能状态,是揭示肺结节生物学特征的重要研究维度。近年来,基于血浆、血清及呼出气样本的研究^[47-48]表明,良恶性肺结节在氨基酸、脂质及能量代谢等方面存在可识别的代谢谱差异,提示代谢组学有望为肺结节的无创辅助诊断与风险评估提供新的分子依据。

代谢重编程参与肺结节由惰性状态向侵袭性表型的演进。Yao等^[49]基于高分辨质谱分析健康人、良性肺结节及I期肺腺癌血清样本后发现,肺腺癌组存在不同于良性结节和健康对照的代谢谱特征,表现为糖酵解相关代谢物升高及色氨酸水平下降,提示葡萄糖代谢重塑在病变早期即已出现。在氨基酸代谢方面,色氨酸代谢失衡可能参与肺结节恶性转化,已有研究表明,色氨酸相关代谢通路紊乱与肺癌代谢适应及免疫微环境重塑密切相关^[50]。脂质代谢异常同样是结节演进中的重要代

代谢表型。Liu等^[51]研究发现,lysoPC(18:3)等脂质代谢物在不同侵袭程度的肺磨玻璃结节相关肺腺癌中存在显著差异,其对侵袭性分层的敏感度和特异度均超过0.85,提示膜脂代谢重塑可能与病灶侵袭潜能密切相关。此外,Zhang等^[52]基于高分辨代谢组学分析发现,肺结节恶性进展并非单一代谢物异常,而是伴随氨基酸、脂质及能量代谢通路的协同紊乱;其构建的8代谢物模型在区分浸润性腺癌与癌前病变时AUC达0.933,进一步支持多通路代谢失衡参与肺结节恶性演进。

代谢组学从功能表型层面拓展了肺结节良恶性鉴别与风险分层的评估维度。除血液样本外,呼出气挥发性有机化合物分析及电子鼻等技术,也为肺结节筛查和辅助判断提供了新的无创检测手段^[53]。然而,代谢特征易受饮食、吸烟、药物使用及基础疾病等多种因素干扰,时间波动性较强,相关标志物的稳定性与可重复性仍有待进一步验证^[54]。应加强样本采集、前处理及数据分析流程的规范化,并推动其与影像组学、基因组学和转录组学等信息的整合,以提高风险评估的稳健性和临床适用性^[55]。

2.6 微生物组学:展现宿主-微生物互作模式

微生物组学从宿主-微生物共生互作的视角,为肺结节良恶性鉴别与风险分层提供了新的研究维度。随着高通量测序技术的发展,传统“无菌肺”观念逐渐被修正,研究表明健康肺组织及肺结节相关微环境中均存在特定微生物群落,其变化可能与局部免疫微环境重塑及结节演进相关。现有16S rRNA测序及宏基因组学研究发现,肺结节患者在呼吸道、口腔及肠道等多个解剖部位均可见微生物组结构重塑,为无创性生物标志物筛选、风险评估及多维预测模型构建提供了新的可能^[56]。

微生物组并非单纯的伴随性改变,而可能通过局部微生态失衡、“肠-肺轴”调控及代谢-免疫互作等途径参与肺结节的演进过程。一项纳入748例肺结节患者的前瞻性多中心研究^[57]显示,鼻咽部微生物组在预测磨玻璃结节恶性风险方面具有较好的判别能力,基于LightGBM算法构建的模型AUC为0.808,并筛选出以*Gemella*等为代表的关键菌属。另一项纳入1 040例肺结节患者的前瞻性多中心研究^[58]发现,唾液微生物组在区分良恶性结节方面表现较优,其LightGBM模型AUC为0.887,并筛选出若干关键预测菌属。此外,支气管肺泡灌洗

液微生物研究提示,肺癌患者菌群多样性下降,且*Porphyromonas somerae*和*Streptococcus mitis*等菌种在恶性病变中富集,其丰度可随病变由良性向浸润性阶段演进而升高,提示特定菌群变化可能与结节侵袭潜能增加相关^[59]。与此同时,“肠-肺轴”理论认为,肠道菌群可通过代谢产物参与肺部免疫稳态调控。其中短链脂肪酸可经G蛋白偶联受体及组蛋白去乙酰化酶途径调节T细胞分化和巨噬细胞极化;色氨酸代谢产物则可通过IDO1/TDO-犬尿氨酸-AhR轴促进免疫耐受,并可能与肺结节恶性演进有关^[60-61]。

现有研究提示,微生物组异常不仅与肺结节表型差异存在对应关系,也可能反映其演进过程中宿主-微环境互作的持续重塑,因此其应用价值并非仅限于横断面的良恶性鉴别,还可能为肺结节纵向风险评估提供参考依据。然而,现阶段此类研究仍以相关性分析为主,样本易受采集部位、污染控制、抗生素暴露及个体生活方式差异等因素影响,因果链条尚未充分建立。未来仍需围绕菌群失调、代谢重编程、免疫失衡与病理进展之间的时序关系开展纵向追踪与功能验证,并建立标准化的多时点采样与分析体系,以进一步评估微生物组学动态监测在肺结节随访中的应用可行性。若其稳定性和可重复性得到验证,微生物组学动态监测有望成为随访评估的补充手段,用于识别结节演进趋势、优化复查间隔,并提高高风险病变的早期预警能力。

3 多组学整合:从单维特征到系统化评估

多组学整合是推动肺结节精准评估由单一特征分析迈向系统化判断的重要路径。不同于单一组学侧重局部信息的提取与分类预测,多组学整合更强调多维异质信息的协同解析,以揭示肺结节发生发展过程中分子异常、功能状态与表型演变之间的内在关联(附图)。当前整合策略主要包括垂直整合与水平整合。前者强调贯通不同生物学层面的上下游联系,后者侧重同层面多源数据的互补融合,以提升模型的稳健性和泛化能力。其核心价值不在于简单叠加多类指标,而在于将影像表型、生物学异常及潜在演进趋势纳



附图

Appendix figure

入统一分析框架。由此可为肺结节良恶性鉴别、风险分层及演进评估提供更整体的依据。

已有研究从不同层面证实了多组学整合在肺结节评估中的应用价值。Yang等^[62]构建了整合cfDNA甲基化、蛋白生物标志物及LDCT影像特征的综合模型,测试集AUC达0.925,显著高于单独甲基化模型(0.799)、蛋白模型(0.846)和影像模型(0.866)。另一项针对实体性肺结节的研究^[63]将CT影像组学、三维深度学习特征与血清生物标志物联合建模,在验证集中的AUC为0.926,亦高于传统CT影像组学模型(0.843)、血清生物标志物模型(0.783)和三维深度学习模型(0.820)。上述结果表明,与单一模型相比,多组学整合可进一步提升肺结节良恶性鉴别能力,AUC可由0.80~0.87提高至0.93;在部分风险分层场景中,于保持95%敏感性的前提下,特异性可由0.50提高至0.60^[29]。除诊断模型构建外,多组学整合还可用于揭示早期病变演进机制并辅助干预靶点筛选。Zhu等^[64]整合空间转录组及其他组学数据,对人和小鼠肺腺癌前驱病变进行分析,发现病灶演进过程中先天与适应性免疫应答/逃逸呈协同变化,并提出TIM-3可能作为癌前拦截的潜在靶点。总体而言,多组学整合不仅有助于提高肺结节良恶性鉴别与风险分层的准确性,也可增强相关评估结果的生物学解释力,为高风险病灶识别及临床决策优化提供更全面的依据。

4 总结与展望

肺结节的良恶性鉴别与风险分层并不能仅凭单一影像学特征或单一分子异常加以判断,而是遗传改变、功能状态转变、代谢重塑及微环境失衡等多层面因素共同作用的结果。近年来,多组学研究不断深化对肺结节生物学特征及其演进规律的认识,为无创标志物筛选、风险评估及个体化管理提供更丰富的证据基础。尽管如此,当前相关研究仍面临检测流程与分析标准不统一、候选标志物机制证据不足,以及临床验证证据有限等问题。从临床转化看,多组学标志物仍需沿“候选发现-分析性能验证-多中心外部验证-前瞻性样本评估-临床效用验证”的路径推进,方可进一步发展为可推广的检测试剂盒或风险评分系统^[65]。以PulmoSeek Plus模型^[30]为代表的相关模型已完成外部验证或前瞻性样本研究,提示肺结节多组学研究正由标志物发现逐步迈向临床分层工具。未来仍需在更高质量研究设计与系统验证框架下,强化多组学整合分析,并结合液体活检、空间分辨技术及人工智能方法,在真实世界队列中进一步验证其对减少不必要侵入性操作、优化随访策略及改善患者结局的实际价值,推动相关研究向精准评估与临床决策应用转化。

参考文献

- [1] Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025[J]. CA Cancer J Clin, 2025, 75(1): 10-45.
- [2] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2025版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(9): 769-810. Oncology Branch of Chinese Medical Association. Clinical practice guideline for lung cancer of Chinese Medical Association (2025 edition)[J]. Chin J Oncol, 2025, 47(9): 769-810.
- [3] 王亚婕, 周宇涵, 雷丽敏, 等. 超低剂量超高分辨率光子计数探测器CT评估肺结节图像质量和体积变异[J]. 临床放射学杂志, 2026, 45(3): 451-458. Wang YJ, Zhou YH, Lei LM, et al. Evaluation of image quality and volumetric variability of pulmonary nodules using ultra-low-dose ultra-high-resolution photon-counting detector CT[J]. J Clin Radiol, 2026, 45(3): 451-458.
- [4] Guo LW, Lyu ZY, Liu Y, et al. The probability of lung cancer in patients with pulmonary nodules detected via low-dose computed tomography screening in China [J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 1058.
- [5] Chen D, Yang L, Zhang W, et al. Prevalence and management of pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis [J]. J Thorac Dis, 2024, 16(7): 4619-4632.
- [6] Prokop M, Schaefer-Prokop C, Jacobs C, et al. Aggressiveness-guided nodule management for lung cancer screening in Europe: justification for follow-up intervals and definition of growth[J]. Eur Radiol, 2026, 36(1): 122-134.
- [7] Zhao M, Xue G, He B, et al. Integrated multiomics signatures to optimize the accurate diagnosis of lung cancer [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 84.
- [8] Chen YC, Hsu CL, Wang HM, et al. Multiomics analysis reveals molecular changes during early progression of precancerous lesions to lung adenocarcinoma in never-smokers

- [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(3): 602–617.
- [9] Chen H, Kim AW, Hsin M, et al. The 2023 American Association for Thoracic Surgery (AATS) expert consensus document: management of subsolid lung nodules[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, 168(3): 631–647.e11.
- [10] Kapsoritakis N, Tsitoura F, Stathaki M, et al. Clinical impact of FDG PET/CT in pulmonary nodule characterization: current perspectives on dual-time-point imaging and semi-quantitative imaging metrics [J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(20): 3353.
- [11] 周青青,徐海,吴婧,等. MRI多序列成像鉴别肺良恶性实性结节的研究[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2024, 33(6): 395–402.
- Zhou QQ, Xu H, Wu J, et al. Differentiation of benign and malignant solid pulmonary nodules on multi-sequence MRI [J]. *Diagn Imaging & Interv Radiol*, 2024, 33(6): 395–402.
- [12] 中国肺癌早诊早治专家组, 中国西部肺癌研究协作中心, 周清华, 等. 中国肺癌低剂量CT筛查指南(2025年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2025, 28(12): 887–895.
- Chinese Expert Group for Early Detection and Early Treatment of Lung Cancer, China Western Lung Cancer Research Collaborative Group, Zhou QH, et al. Guidelines for low-dose CT screening of lung cancer in China (2025 edition)[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2025, 28(12): 887–895.
- [13] Perez C, Weiser L, Yu W, et al. Leveraging technology to help the patient: combined robotic bronchoscopic biopsy with surgical resection during the same anesthetic event [J]. *JTCVS Tech*, 2025, 33: 230–237.
- [14] 周正, 吴俊翰, 卢国杰, 等. 肺结节管理中人工智能多维应用: 从早期检测到手术决策支持[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2025, 32(12): 1786–1791.
- Zhou Z, Wu JH, Lu GJ, et al. Multidimensional application of artificial intelligence in pulmonary nodule management: from early detection to surgical decision support [J]. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2025, 32(12): 1786–1791.
- [15] Sun Y, Ge X, Niu R, et al. PET/CT radiomics and deep learning in the diagnosis of benign and malignant pulmonary nodules: progress and challenges [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1491762.
- [16] 薛文赫, 陈楠, 刘伦旭. 基于CT影像预测肺结节生长规律的研究进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2025, 32(5): 581–586.
- Xue WH, Chen N, Liu LX. Research progress in predicting growth patterns of pulmonary nodules based on CT imaging [J]. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2025, 32(5): 581–586.
- [17] Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 954–961.
- [18] Huang L, Lin W, Xie D, et al. Development and validation of a preoperative CT-based radiomic nomogram to predict pathology invasiveness in patients with a solitary pulmonary nodule: a machine learning approach, multicenter, diagnostic study[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(3): 1983–1996.
- [19] 张榕, 蔡宏杰, 梁演婷, 等. 可视化影像决策模型在评估肺结节浸润程度中的价值[J]. *放射学实践*, 2024, 39(8): 1032–1039.
- Zhang R, Cai HJ, Liang YT, et al. Value of a visualized imaging decision model in assessing the degree of pulmonary nodule infiltration [J]. *Radiol Pract*, 2024, 39(8): 1032–1039.
- [20] Wu L, Gao C, Xu M. Radiomics to predict invasiveness of lung adenocarcinoma in part-solid nodules [J]. *Radiology*, 2021, 300(3): E348.
- [21] Hong J, Yang L, Huo J, et al. Predicting the invasiveness of pulmonary adenocarcinoma using intratumoral and peritumoral radiomics features [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12: 1541682.
- [22] 常儒玺, 罗量, 王睿妍, 等. 倾向性得分匹配后 18F-氟代脱氧葡萄糖 PET/CT 参数在鉴别肺结节良恶性效能中的研究[J]. *实用放射学杂志*, 2025, 41(5): 762–766.
- Chang RX, Luo L, Wang RY, et al. Efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT parameters in differentiating benign and malignant pulmonary nodules after propensity score matching[J]. *J Pract Radiol*, 2025, 41(5): 762–766.
- [23] 郑志娟, 李姝霖, 马昆, 等. 深度学习重建算法对胸部CT图像质量及肺结节影像组学特征数据可重复性的影响[J]. *中国医学影像技术*, 2025, 41(1): 79–83.
- Zheng ZJ, Li SL, Ma K, et al. Effect of a deep learning reconstruction algorithm on chest CT image quality and repeatability of radiomic features of pulmonary nodules [J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2025, 41(1): 79–83.
- [24] Yang SX, Li M, Zhou LN, et al. Reproducibility of the CT radiomic features of pulmonary nodules: the effects of the CT reconstruction algorithm, radiation dose, and contrast agent [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2025, 15(3): 2309–2318.
- [25] Du H, Shen J, Chen F, et al. Integrating CT-based radiomics and deep learning for invasive prediction of ground-glass nodules in lung adenocarcinoma: a multicohort study [J]. *Insights Imaging*, 2025, 16(1): 271.
- [26] Haga Y, Sakamoto Y, Kajiya K, et al. Whole-genome sequencing reveals the molecular implications of the stepwise progression of lung adenocarcinoma[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8375.
- [27] Liang P, Peng M, Tao J, et al. Development of a genome

- atlas for discriminating benign, preinvasive, and invasive lung nodules[J]. *MedComm* (2020), 2024, 5(8): e644.
- [28] Pathak GP, Shah R, Reiman T, et al. Identification of driver mutations and risk stratification in lung adenocarcinoma via liquid biopsy[J]. *Cancers* (Basel), 2025, 17(8): 1340.
- [29] Wang H, Huang H, Li F, et al. Risk-stratified classification of pulmonary nodule malignancy via a machine learning model integrating imaging and cell-free DNA: a model development and validation study (DECIPHER-NODL) [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2025, 64: 101730.
- [30] Liang W, Tao J, Cheng C, et al. A clinically effective model based on cell-free DNA methylation and low-dose CT for risk stratification of pulmonary nodules[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(10): 101750.
- [31] Chou TY, Dacic S, Wistuba I, et al. Differentiating separate primary lung adenocarcinomas from intrapulmonary metastases with emphasis on pathological and molecular considerations: recommendations from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee [J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(3): 311-330.
- [32] Zhou D, Li YQ, Liu QX, et al. Integrated whole-exome and bulk transcriptome sequencing delineates the dynamic evolution from preneoplasia to invasive lung adenocarcinoma featured with ground-glass nodules [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(11): e7383.
- [33] Meng F, Sun Y, Li J, et al. Single-cell and spatial transcriptome landscapes reveal the spatial immune defense pattern shared by primary and brain metastatic lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Dis*, 2025, 17(11): 9927-9942.
- [34] Antunes-Ferreira M, D'Ambrosi S, Arkani M, et al. Tumor-educated platelet blood tests for non-small cell lung cancer detection and management[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9359.
- [35] Ren YF, Ma Q, Zeng X, et al. Single-cell RNA sequencing reveals immune microenvironment niche transitions during the invasive and metastatic processes of ground-glass nodules and part-solid nodules in lung adenocarcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 263.
- [36] Yanagawa J, Tran LM, Salehi-Rad R, et al. Single-cell characterization of pulmonary nodules implicates suppression of immunosurveillance across early stages of lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(19): 3305-3319.
- [37] Xie L, Kong H, Yu J, et al. Spatial transcriptomics reveals heterogeneity of histological subtypes between lepidic and acinar lung adenocarcinoma [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(2): e1573.
- [38] Berndt JD, Duffy FJ, D'Ascenzo MD, et al. A multivariate cell-based liquid biopsy for lung nodule risk stratification: analytical validation and early clinical evaluation[J]. *J Liquid Biopsy*, 2025, 9: 100313.
- [39] Takano Y, Suzuki J, Nomura K, et al. Spatially resolved gene expression profiling of tumor microenvironment reveals key steps of lung adenocarcinoma development [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10637.
- [40] Khodayari Moez E, Warkentin MT, Brhane Y, et al. Circulating proteome for pulmonary nodule malignancy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2023, 115(9): 1060-1070.
- [41] 赵慧莹. 基于蛋白质组学的微小肺结节良恶性鉴别诊断血清标志物研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2025.
- Zhao HY. Proteomics-based study on serum biomarkers for differential diagnosis of benign and malignant subcentimeter pulmonary nodules [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2025.
- [42] Jia B, Wang T, Pan L, et al. An integrated proteomic classifier to distinguish benign from malignant pulmonary nodules[J]. *Clin Proteom*, 2025, 22(1): 11.
- [43] Zhao R, Lu H, Yuan H, et al. Plasma proteomic profiles for early detection and risk stratification of non-small cell lung carcinoma: a prospective cohort study with 52, 913 participants[J]. *Int J Cancer*, 2025, 157(8): 1577-1589.
- [44] Sajic T, Vizovišek M, Armi S, et al. Depletion-dependent activity-based protein profiling using SWATH/DIA-MS detects serine hydrolase lipid remodeling in lung adenocarcinoma progression [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4889.
- [45] Ma S, Zhao N, Dong X, et al. Liquid biopsy-derived extracellular vesicle protein biomarkers for diagnosis and prognostic assessment of lung squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25: 161.
- [46] Wang Y, Xu M, Wei X, et al. Prospective proteomics for discovering biomarkers in lung adenocarcinoma: a literature review[J]. *Transl Cancer Res*, 2025, 14(9): 6102-6117.
- [47] Wan Q, Zhang Z, Zhao M, et al. Efficient diagnosis of benign and malignant pulmonary nodules based on nano-zero-valent iron enhanced serum metabolic fingerprinting[J]. *Chin Chem Lett*, 2025, 36(10): 110794.
- [48] Liu Z, Wang L, Gao S, et al. Plasma metabolites as biomarkers for screening and differential diagnosis of lung cancer[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2025, 20(1): 456.
- [49] Yao Y, Wang X, Guan J, et al. Metabolomic differentiation of benign vs malignant pulmonary nodules with high specificity via high-resolution mass spectrometry analysis of patient sera[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2339.
- [50] Peixoto BP, Clague RA, Reddy JP, et al. The emerging roles of metabolic reprogramming in non-small cell lung cancer progression[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2025, 30(7): 31363.

- [51] Liu Z, Wang L, Gao S, et al. Prediction and analysis of the tumor invasiveness of pulmonary ground-glass nodules based on metabolomics[J]. Clin Exp Med, 2024, 25(1): 22.
- [52] Zhang J, Zhang Z, Liu Y, et al. Metabolic characteristics of benign and malignant pulmonary nodules and establishment of invasive lung adenocarcinoma model by high-resolution mass spectrometry[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 844.
- [53] Zwijsen K, Wener RRL, Heirwegh E, et al. Differentiating benign and malignant solitary pulmonary nodules through exhaled breath analysis[J]. ERJ Open Res, 2026, 12(1): 00827-2025.
- [54] Su Z, Yu X, He Y, et al. Inconsistencies in predictive models based on exhaled volatile organic compounds for distinguishing between benign pulmonary nodules and lung cancer: a systematic review[J]. BMC Pulm Med, 2024, 24(1): 551.
- [55] Zyla J, Marczyk M, Prazuch W, et al. Combining low-dose computer-tomography-based radiomics and serum metabolomics for diagnosis of malignant nodules in participants of lung cancer screening studies [J]. Biomolecules, 2023, 14(1): 44.
- [56] Li R, Li J, Zhou X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 19.
- [57] Huang C, He J, Fu X, et al. Association of multi-site microbial features with malignancy risk in pulmonary ground-glass nodules and identification of predictive biomarkers: a prospective multicenter cohort study[J]. J Transl Med, 2026, 24: 528.
- [58] Ma Q, Huang CX, He JW, et al. Oral microbiota as a biomarker for predicting the risk of malignancy in indeterminate pulmonary nodules: a prospective multicenter study[J]. Int J Surg, 2025, 111(2): 2055-2071.
- [59] Yuan Q, Wang X, Li Z, et al. A preliminary study on microbiota characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary nodules based on metagenomic next-generation sequencing[J]. Biomedicines, 2023, 11(2): 631.
- [60] Yan J, Chen D, Ye Z, et al. Molecular mechanisms and therapeutic significance of tryptophan metabolism and signaling in cancer[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 241.
- [61] Li X, Shang S, Wu M, et al. Gut microbial metabolites in lung cancer development and immunotherapy: novel insights into gut-lung axis[J]. Cancer Lett, 2024, 598: 217096.
- [62] Yang M, Yu H, Feng H, et al. Enhancing the differential diagnosis of small pulmonary nodules: a comprehensive model integrating plasma methylation, protein biomarkers, and LDCT imaging features [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 984.
- [63] Wang K, Deng XF, Zheng Z, et al. Development and validation of a multimodal radiomics-serum biomarker model for diagnosing solid pulmonary nodules via machine learning [J]. J Thorac Dis, 2025, 17(11): 9721-9734.
- [64] Zhu B, Chen P, Aminu M, et al. Spatial and multiomics analysis of human and mouse lung adenocarcinoma precursors reveals TIM-3 as a putative target for precancer interception [J]. Cancer Cell, 2025, 43(6): 1125-1140.e10.
- [65] McGann KC, Khalil TA, Kammer MN, et al. Biomarkers for the diagnosis of indeterminate pulmonary nodules: are we there yet?[J]. J Thorac Dis, 2025, 17(8): 6265-6282.

(编辑 孙慧兰)